

• SHISEIDO CO LTD

Intl. class: A61K-007/00

**JP 01093509**

**Title:** SKIN DRUG FOR EXTERNAL USE

**Application:** JP24913087 19871002 [1987JP-0249130]

**Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain a skin drug for external use, containing a compound selected from .epsilon.-;aminocaproic acid, gabexate mesilate, aprotinin and derivatives thereof and having remarkably improved skin beautifying and whitening effects and high safety.

**CONSTITUTION:** A skin drug for external use containing 0.1-10wt.% one or two or more of .epsilon.-;aminocaproic acid, gabexate mesilate, aprotinin and derivatives thereof having inhibitory effects on fibrinolytic systems. This skin drug for external use is capable of treating and improving pigmented parts on the skin surface by application thereto and promoting recovery from sunburn by application to blackened skin after sunburn and returning both parts to normal skin color. The above-mentioned skin drug for external use can be further blended with other drugs or additives having beautifying and whitening effects and the dosage form is an optional one, such as solubilized or emulsified system, ointment, dispersion, etc.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

**Inventor(s) :**

TAKASU EMIKO

**Other fields:**

Pub. N°

JP 01093509 A 19890412 [JP01093509]

Applicant

SHISEIDO CO LTD

This Page Blank (USP 10)

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-93509

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>

A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

X-7306-4C

C-7306-4C

K-7306-4C

⑬ 公開 平成1年(1989)4月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 皮膚外用剤

⑯ 特 願 昭62-249130

⑰ 出 願 昭62(1987)10月2日

⑱ 発 明 者 高 須 恵 美 子 東京都中央区銀座7丁目5番5号 株式会社資生堂内

⑲ 出 願 人 株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

皮膚外用剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) イブシロンアミノカブロン酸、メシル酸ガベキサート、アプロチニン及びこれらの誘導体の一種又は二種以上を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

## 3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は皮膚美白効果が著しく改良された安全性の高い皮膚外用剤に関する。

〔従来の技術〕

皮膚のしみ等の発生機序については不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。この様なしみやあざの治療法にはメラニンの生成を抑制する物質、例えばビタミンCを

大量に投与する方法、グルタチオン等を注射する方法或いはL-アスコルビン酸、システイン等を軟膏、クリーム、ローション等の形態にして、局所に塗布する等の方法がとられている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、これらのものの多くは、安全性、安定性、匂い等の面において問題があり、又、期待できる効果は弱く、未だ満足のいくものではなかった。トラネキサム酸は内服において肝斑治療に効果を認める(西日本皮膚、47,6,1101~1104)が、肝斑以外の色素沈着に対する美白効果は必ずしも十分な効果が得られるものではなく、又、内服量との兼ね合いから必ずしも安全性の高い治療方法とは考えられないという欠点を有する。

本発明者等は、このような事情に鑑み、真に優れた美白効果を有する皮膚外用剤を得るべく鋭意研究を重ねた結果、線溶系阻害効果を有するイブシロンアミノカブロン酸、メシル酸ガベキサート、アプロチニン及びこれらの誘導体に優れた美白効果が得られることを見だし、本発明を完成する

に至った。

(問題点を解決するための手段)

即ち、本発明はイブシロンアミノカブロン酸、メシル酸ガベキサート、アプロチニン及びこれらの誘導体よりなる群から選ばれた一種又は二種以上を皮膚外用剤に配合するものである。

以下、本発明の構成について詳述する。

本発明で使用するイブシロンアミノカブロン酸、メシル酸ガベキサート又はアプロチニンは、一般に線溶系阻害効果を有するものであり、このような効果を有する薬剤は本発明効果を有するものと考えられる。

イブシロンアミノカブロン酸はトラネキサム酸の1/6～1/23程度の線溶系阻害効果を有する。メシル酸ガベキサートはF O Yの名で知られている薬剤で、アプロチニンはウシの肝より抽出された蛋白分解阻害物質である。本発明効果を有する線溶系阻害薬剤はこれらに限定するものではない。

本発明の実施にあたってはイブシロンアミノカブロン酸、メシル酸ガベキサート、アプロチニン

及びこれらの誘導体から一種又は二種以上が適宜選択される。

これらの線溶系阻害薬剤は、皮膚外用剤全量中に0.001～50重量%配合すればよく、好ましくは0.1～10重量%である。0.001重量%より少ない量では十分な効果が得られず、50重量%より多く配合しても必要以上の効果は上がらないことがある。

本発明の皮膚外用剤には、上記した必須成分の他に通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば油分、湿潤剤、紫外線吸収剤、酸化防止剤、界面活性剤、防腐剤、香料、水、アルコール、増粘剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

本発明に係る皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系、又は軟膏、分散液等の任意の剤型をとることができ、医薬品、医薬部外品、化粧品として適宜使用することができる。

[実施例]

次に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。尚、美白効果は、累積塗布による皮膚に対する色白効果、シミ、ソバカスの解消等の使用テストから判断した。

#### 累積塗布による美白効果試験

(試験方法)

色黒、シミ、ソバカス等に悩む被試験者1群20名として、1つの試料ローションを朝夕、3カ月間、毎朝顔面に塗布し、3カ月目に美白効果を調べた。

(判定基準)

著 効：色素沈着がほとんど目立たなくなった。

有 効：非常にうすくなった。

やや有効：ややうすくなった。

無 効：変化なし。

(判定)

◎：被試験者のうち著効、有効を示す割合（有効率）が80%以上の場合

○：被試験者のうち著効、有効を示す割合（有効率）が60%以上80%未満の場合

△：被試験者のうち著効、有効を示す割合（有効率）が40%以上60%未満の場合

×：被試験者のうち著効、有効を示す割合（有効率）が40%未満の場合

実施例1～3、比較例1について述べる。

次の配合組成によりローションを調整し、その累積塗布による美白効果について調べた。

処方と製法は以下のとおりである。即ち、95%エチルアルコール 10gに、POE(20)ラウリルエーテル 0.5g及び香料を混合し、次いでこの中にあらかじめグリセリン 2gとプロピレングリコール 1gをクエン酸 0.2g、特許請求の範囲、線溶系阻害薬剤を加え、更に、蒸留水を全量 100gになるように必要量を添加し混合して調整した。

		イブシロンアミノ カブロン酸	メシル酸 ガベキサート	アプロチニン	ビタミンC リン酸H <sub>g</sub>	累積塗布による 美白効果
実施例	1	0.5	—	—	—	◎
	2	—	0.5	—	—	◎
	3	—	—	0.5	—	◎
比較例	1	—	—	—	0.5	△

実施例1～3、比較例1から明らかなように、  
本発明の皮膚外用剤は美白効果に優れた新規な皮  
膚外用剤である。

以下、述べる実施例は全部重量%とする。

#### (実施例4)

次の処方に従い、常法により乳液を製造した。

P O E (20) P O P (2)

セチルアルコールエーテル 1.0 重量%

プロピレングリコール 5.0  
イブシロンアミノカブロン酸 2.5  
グリセリン 3.0  
エチルアルコール 15.0  
カルボキシビニルポリマー 0.5  
ヒドロキシプロピルセルロース 0.5  
2-アミノメチルプロパノール 0.5  
防腐剤・酸化防止剤 適量  
香料 適量  
蒸留水 残余

#### (実施例6)

次の処方に従い、常法により乳液を製造した。

ステアリン酸 2.0 重量%  
セタノール 1.0  
ワセリン 3.0  
ラノリンアルコール 2.0  
流動パラフィン 8.0  
スクワラン 3.0  
イブシロンアミノカブロン酸 0.1

シリコンKF96 (20cs) 信越化学 2.0  
流動パラフィン 3.0  
プロピレングリコール 5.0  
イブシロンアミノカブロン酸 1.0  
グリセリン 2.0  
エチルアルコール 5.0  
カルボキシビニルポリマー 0.3  
ヒドロキシプロピルセルロース 0.1  
2-アミノメチルプロパノール 0.1  
アスコルビン酸-2-硫酸Na 1.0  
防腐剤・酸化防止剤 適量  
香料 適量  
蒸留水 残余

#### (実施例5)

次の処方に従い、常法により乳液を製造した。

重量%  
P O E (20) P O P (2)  
セチルアルコールエーテル 2.0  
シリコンKF96 (20cs) 信越化学 2.5  
流動パラフィン 2.5

P O E (10) モノオレート 2.5  
トリエタノールアミン 1.0  
プロピレングリコール 5.0  
防腐剤・酸化防止剤 適量  
香料 適量  
イオン交換水 残余  
(実施例7)

次の処方に従い、常法により栄養クリームを製造した。

重量%  
ステアリン酸 2.0  
ステアリルアルコール 7.0  
還元ラノリン 3.0  
スクワラン 5.0  
オクチルドデカノール 6.0  
P O E (25) セチルエーテル 3.0  
グリセリルモノステアレート 2.0  
メシル酸ガベキサート 0.1  
イブシロンアミノカブロン酸 10.0  
アスコルビン酸ジオレート 2.5

プロピレングリコール	5.0	(実施例9)	
防腐剤・酸化防止剤	適量		重量%
香料	適量	マイクロクリスタリンワックス	1.0
イオン交換水	残余	ミツロウ	2.0
(実施例8)		ラノリン	2.0
次の処方に従い、常法によりビールオフ型パックを製造した。		流動パラフィン	20.0
	重量%	スクワラン	10.0
95%エタノール	10.0	ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2.0	ポリオキシエチレン(20モル)	4.0
アプロチニン	1.0	ソルビタンモノオレイン酸エステル	
イブシロンアミノカブロン酸	0.001	イブシロンアミノカブロン酸	0.005
ポリビニルアルコール	12.0	防腐剤・酸化防止剤	適量
グリセリン	3.0	香料	適量
ポリエチレングリコール1500	1.0	イオン交換水	残余
防腐剤・酸化防止剤	適量	(実施例10)	重量%
香料	適量	95%エタノール	25.0
蒸留水	残余	ポリオキシエチレン(40モル)	4.0
		硬化ヒマシ油エーテル	
		防腐剤・酸化防止剤	適量
香料	適量	(実施例12)	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	95%エタノール	2.0
グリセリン	5.0	防腐剤	適量
ヘキサメタリン酸ナトリウム	1.0	香料	適量
紫外線吸収剤	1.0	色剤	適量
アプロチニン	0.5	オリーブ油	2.0
イオン交換水	残余	プロピレングリコール	7.0
(実施例11)	重量%	亜鉛華	25.0
ステアリン酸	5.0	カオリン	20.0
ステアリルアルコール	4.0	メシル酸ガベキサート	10.0
ステアリン酸ブチルアルコールエステル	8.0	アプロチニン	0.3
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	イオン交換水	残余
イブシロンアミノカブロン酸	0.01	(実施例13)	重量%
プロピレングリコール	20.0	カオリン	30.5
苛性カリ	0.2	タルク	5.0
防腐剤・酸化防止剤	適量	亜鉛華	3.5
香料	適量	オリーブ油	2.0
イオン交換水	残余	ポリオキシエチレン(40モル)ソルビタン	1.0
		モノラウリン酸エステル	

手続補正書(自発)昭和63年4月15日提出

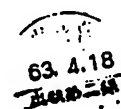
昭和62年4月15日

プロピレングリコール 8.0  
香料 適量  
防腐剤 適量  
メシル酸ガベキサート 20.0

特許庁長官 小川邦夫殿



1. 事件の表示  
昭和62年特許願第249130号
2. 発明の名称  
皮膚外用剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
名称 (195)株式会社 資生堂  
代表者 堀原義春
4. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄



本発明にかかる線溶系阻害剤の美白効果の詳しい作用機序は未だ不明である。しかしながら、叙上の如く、本発明の皮膚外用剤は、皮膚面の色素沈着部に適用することにより、該部位を治療、改善し、また、日やけ後の黒化皮膚に適用することにより、日やけの回復を促進し、ともに正常な皮膚色に戻すことができ、優れた美白効果を有するものである。更には、非常に安全性が高く、長期運用に耐えうるので、皮膚外用剤として最適なものである。

特許出願人 株式会社 資 生 堂

## 5. 補正の内容

(1) 明細書第4頁第19行目の次に、以下の文章を挿入する。

「なお、本発明の有効成分は、内用剤等の内服投与や注射剤でも効果が得られることがあり、これらの方法を併用しても良い。」

以上

This Page Blank (update)